

## РЕСВЕРАТРОЛ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ НАРУШЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС

БЕЛЯЕВА Л.Е., ФЕДЧЕНКО А.Н., ЛАЗУКО С.С., ЛИГЕЦКАЯ И.В., ШЕМЕТ Ю.Н.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 37-47.

## RESVERATROL PREVENTS THE DISTURBANCES IN THE BEHAVIOR OF RATS WHICH HAVE UNDERGONE PRENATAL STRESS

BELYAEVA L.E., FEDCHENKO A.N., LAZUKO S.S., LIGETSKAYA I.V., SHEMET Y.N.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):37-47.

---

### Резюме.

Цель – изучить влияние ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне хронического стресса, на поведение, моторно-координационные функции, а также болевую чувствительность их потомства в различные возрастные периоды.

Материал и методы. Беспородные беременные крысы *Rattus Muridae* (n=32) были распределены по группам «контроль» (n=16) и «стресс» (n=16). Для моделирования хронического непредсказуемого стресса во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ( $t=23\pm 2^{\circ}\text{C}$ ), до уровня шеи, в течение 20-ти минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение 1-х суток). В каждой из групп выделяли подгруппу животных (n=8), которым в течение беременности внутрижелудочно ежедневно вводили ресвератрол в растворе 0,5% карбоксиметилцеллюлозы из расчета 10 мг/кг, и подгруппу крыс (n=8), которым в течение беременности ежедневно внутрижелудочно вводили 0,5% раствор карбоксиметилцеллюлозы. У потомства (n=77) в 1-месячном и 3-месячном возрасте исследовали поведение в тесте «открытое поле», болевую чувствительность и моторно-координационные функции.

Результаты. Под влиянием ресвератрола, вводимого беременным крысам, подвергавшимся хроническому стрессу, у их потомства повышалась сниженная двигательная активность и снижалась тревожность, выявляемые в тесте «открытое поле». Ресвератрол, вводимый беременным крысам на фоне стресса, способствовал снижению повышенной чувствительности к вызывающим боль тепловым стимулам и восстанавливал нарушенные моторно-координационные функции у их потомства. Эффекты от введения ресвератрола беременным крысам сохранялись у их потомства вплоть до 3-месячного возраста.

Закключение. Введение ресвератрола беременным крысам на фоне хронического стресса предотвращает нарушения поведения их потомства.

*Ключевые слова:* ресвератрол, пренатальный стресс, тест «открытое поле», болевая чувствительность, моторно-координационные функции.

### Abstract.

Objectives. To investigate the influence of resveratrol on the behavior, motor-coordination functions and also pain sensitivity of rats born from mothers which have undergone chronic stress during their pregnancy.

Material and methods. The experiments were carried out on 32 mongrel pregnant *Rattus Muridae* rats subdivided into the groups «control» (n=16) and «stress» (n=16). To reproduce chronic unpredictable stress these rats were deprived of food during one day with the provision of free access to water on the 2nd, the 9th and the 16th days of pregnancy; they were fixed for 20 minutes in a vertical position in the plastic box filled with water ( $t=23\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) to the neck level on the 4th and the 11th days; the imitation of a predator presence (contact with *Felis* excrements during one day) was performed on the 6th and the

13th days of pregnancy. In each group there was a subgroup of animals (n=8) receiving resveratrol (10 mg/kg) in the solution of 0,5% carboxymethylcellulose via oral gavage daily and a subgroup of rats (n=8) receiving the equivalent volume of 0,5% carboxymethylcellulose solution alone during the whole period of pregnancy. The offspring's behavior at the age of 1 month and 3 months was studied in the «open field» test, their physical endurance and pain sensitivity were investigated as well.

Results. Under the influence of resveratrol, administered to pregnant rats during chronic stress, the reduced motor activity of their offspring increased and their anxiety decreased. Resveratrol given to pregnant rats during stress contributed to the reduction of hypersensitivity to thermal stimuli causing pain and the restoration of the damaged motor-coordination functions in their offspring. The effects of the resveratrol administration to pregnant rats were stable, as they persisted in their offspring up to the age of 3 months.

Conclusions. The administration of resveratrol to pregnant rats during chronic stress prevents the impairment of their offspring behavior.

*Key words: resveratrol, prenatal stress, «open field» test, algesia, motor-coordination functions.*

Ранее нами было установлено, что хронический стресс, воспроизводимый посредством воздействия нескольких стрессоров в разные дни беременности на организм крыс, приводит к снижению двигательной и исследовательской активности, повышению тревожности, нарушению моторно-координационных функций и повышению чувствительности к болевым стимулам у их потомства как в 1-месячном, так и в 3-месячном возрасте [1]. Так как воздействие стрессоров на организм беременных трудно прогнозируемо, особую актуальность приобретает поиск способов минимизации последствий влияния пренатального стресса на здоровье потомков. В этом смысле особенно привлекательно оценить целесообразность использования нутрицевтиков – веществ, содержащихся в пищевых продуктах, которые обладают доказанной биологической активностью и используются для профилактики и лечения различных форм патологии. Одним из таких веществ может быть полифенол ресвератрол, вещество растительного происхождения, являющееся фитоалексином и содержащееся в кожуре, косточках, деревянистых ножках и веточках красного винограда, чернике, голубике, черной смородине, гранатах, арахисе и других продуктах растительного происхождения [2, 3]. Спектр благоприятных эффектов ресвератрола весьма обширен и включает антиоксидантный, противовоспалительный, противоопухолевый, кардиопротекторный и нейропротекторный эффекты [4]. Более того, ресвератрол повышает активность и экспрессию гистоновой деацетилазы сиртуина 1 [5, 6], а, следовательно, способен вмешиваться в эпигенетические механизмы регуляции активности целого ряда генов. Именно это обстоятельство объяснило наш выбор ресвератрола для предупреждения негативных последствий пренатального стресса, так как в основе

механизмов возникновения многих из них лежат именно эпигенетические механизмы [7, 8]. Цель исследования – изучить влияние ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне хронического стресса, на поведение, моторно-координационные функции, а также болевую чувствительность их потомства в различные возрастные периоды.

## Материал и методы

Для получения потомства были отобраны по 32 беспородные самки и беспородных самца *Rattus Muridae*, которые находились в стандартных условиях вивария и получали стандартный рацион питания. Самцов и самок высаживали в клетки в соотношении 1:1. После наступления беременности, о чем свидетельствовало обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены, из самок методом случайного выбора сформировали две группы: 1-группа «контроль» (16 самок), 2 - группа «стресс» (16 самок). Крыс группы «стресс» во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни беременности воспроизводили имобилизационный стресс, фиксируя животных в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ( $t=23\pm 2^\circ\text{C}$ ), до уровня шеи, в течение 20 минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника, обеспечивая контакт крыс с экскрементами *Felis* в течение одних суток. Половине беременных самок в каждой группе вводили ресвератрол (Sigma, USA, 10 мг/кг) в одно и то же время утром натошак в течение всего периода беременности, причем для повышения биодоступности ресвератрола его добавляли в 0,5% раствор карбоксиметилцеллюлозы, как это было рекомендовано S. Das [9]. Другой

половине беременных крыс каждой группы вводили эквивалентный объем 0,5% карбоксиметилцеллюлозы. Поведение потомства крыс исследовали в тесте «открытое поле» в возрасте 1 и 3 месяцев в течение 3 минут в утренние часы в затененной комнате с использованием видеосистемы SMART и программного обеспечения SMART 3.0. Двигательную активность исследуемых животных оценивали по дистанции их перемещения в центральной зоне и на периферии поля, по процентному соотношению продолжительности нахождения крыс в разных зонах, а также по длительности замирания в центральной, периферической зонах и общему времени замирания. Об исследовательской активности животных судили по количеству вертикальных стоек, а об эмоциональности животных – по количеству болюсов. Для оценки моторно-координационной функции и выносливости потомство крыс в возрасте 1 и 3 месяцев помещали на вращающийся со скоростью 30-35 об/мин валик ротарода, предварительно адаптировав животных в течение 7 дней. Моторно-координационную функцию оценивали по времени, в течение которого крысы удерживались на вращающемся валике ротарода. Болевую чувствительность потомства в возрасте 1 и 3 месяцев изучали с помощью прибора Panlab Harvard LE7106. Крысу фиксировали в пластиковом пенале, хвост располагали под сфокусированным источником тепла от галогенной лампы (50 Вт – 12 В) различной интенсивности. При возникновении дискомфорта крыса внезапно подергивала хвостом, что автоматически останавливало стимуляцию и таймер для измерения времени реакции животного. Статистическую обработку цифровых данных, представленных в виде Ме (15%; 85%), проводили с помощью программы «Statistica 10.0», с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Введение ресвератрола беременным крысам контрольной группы приводило к следующим изменениям поведения их 1-месячного потомства-самок в тесте «открытое поле»: статистически значимо (на 5,9% по сравнению с таковым у самок аналогичного возраста, матери которых не получали ресвератрол во время беременности) уменьшалось время пребывания этих крыс в периферической зоне поля, выраженное в

% от всего времени исследования, а время пребывания этих крыс в центральной зоне поля, наоборот, возрастало в 4,5 раза (табл. 1). К 3-месячному возрасту различия, характеризующие поведение потомства-самок, родившегося у контрольных крыс, получавших и не получавших ресвератрол, полностью исчезали. У 1-месячных и 3-месячных самцов-потомства контрольной группы, матери которых получали ресвератрол во время беременности, показатели, характеризующие поведение их в тесте «открытое поле», статистически значимо не отличались от таковых, выявленных у самцов-потомства соответствующего возраста, родившегося у контрольных крыс, которым ресвератрол во время беременности не вводили (табл. 2).

У потомства-самок, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности, в 1-месячном возрасте показатели, характеризующие их поведение в тесте «открытое поле», не отличались от таковых у контрольного потомства-самок аналогичного возраста, однако уже к 3-месячному возрасту у них изменялось соотношение продолжительности пребывания в периферической и центральной зонах поля (табл. 1). Так, продолжительность их пребывания в периферической зоне статистически значимо увеличилась на 6,6%, а дистанция их перемещения в этой зоне – на 10,9% (сравнение с показателями группы «потомство-стресс-самки» 3-месячного возраста); в центральную зону поля эти крысы практически не выходили и не передвигались в ней. Количество вертикальных стоек у крыс этой группы в 2,1 раза было ниже такового у контрольного потомства-самок аналогичного возраста. Эти данные свидетельствуют о пассивности и низкой исследовательской активности 3-месячных крыс-самок, перенесших пренатальный стресс.

Введение ресвератрола беременным крысам группы «стресс» привело к тому, что у их 1-месячного потомства-самок сократились время пребывания в периферической зоне поля и дистанция перемещения в этой зоне на 5,1 и 10,0%, соответственно (сравнение с показателями группы «потомство-стресс-самки» аналогичного возраста (табл. 1). Напротив, под влиянием ресвератрола у пренатально стрессированных 1-месячных самок увеличивались продолжительность их пребывания в центральной зоне поля и дистанция перемещения в центральной зоне поля в 6,1 и 8,8 раза, соответственно, по сравнению с

Таблица 1 – Влияние ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне действия стрессоров, на характер изменения поведенческой активности их потомства-самок в тесте «открытое поле»

Показатели	Группы крыс							
	1-месячное потомство				3-месячное потомство			
	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=8)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=8)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)
Продолжительность пребывания в периферической зоне, %	98,37 (96,12; 99,57)	92,59* (92,10; 95,93)	99,01 (98,04; 100,00)	93,97* <sup>#</sup> (89,60; 95,36)	93,84 (88,77; 96,77)	93,05 (92,61; 96,75)	100,00* (98,51; 100,00)	96,05 <sup>#</sup> (82,90; 98,37)
Продолжительность пребывания в центральной зоне, %	1,64 (0,43; 3,88)	7,41* (4,07; 7,90)	0,99 (0,00; 1,96)	6,04* <sup>#</sup> (4,64; 10,40)	6,17 (3,23; 11,23)	6,96 (3,25; 7,39)	0,00* (0,00; 1,49)	3,95 <sup>#</sup> (1,46; 17,10)
Дистанция в периферической зоне, %	96,58 (91,23; 99,31)	93,77 (90,07; 98,67)	98,75 (96,42; 100,00)	88,88* <sup>#</sup> (72,37; 95,92)	90,19 (82,95; 94,06)	89,56 (86,07; 92,87)	100,00* (95,68; 100,00)	90,61 <sup>#</sup> (79,61; 97,69)
Дистанция в центральной зоне, %	2,41 (0,00; 8,77)	6,23 (1,33; 9,93)	1,26 (0,00; 3,58)	11,13* <sup>#</sup> (4,08; 27,63)	9,82 (5,94; 17,05)	10,44 (7,13; 13,93)	0,00* (0,00; 4,32)	7,92 <sup>#</sup> (2,31; 20,39)
Длительность замирания в периферической зоне, %	47,69 (33,35; 57,62)	40,43 (33,87; 59,42)	47,19 (36,26; 54,49)	45,36 (36,60; 57,03)	49,92 (22,11; 69,01)	51,50 (46,90; 75,77)	60,85 (33,15; 82,71)	44,89 (14,29; 67,53)
Длительность замирания в центральной зоне, %	0,00 (0,00; 0,27)	0,00 (0,00; 5,36)	0,00 (0,00; 0,07)	0,09 (0,00; 1,62)	1,17 (0,00; 8,58)	0,52 (0,20; 3,14)	0,00* (0,00; 0,37)	0,43 <sup>#</sup> (0,00; 6,63)
Общая длительность замирания, %	47,83 (33,35; 57,62)	40,43 (33,87; 64,78)	48,27 (36,33; 54,49)	46,66 (36,60; 57,57)	50,58 (22,11; 77,59)	53,17 (47,10; 78,56)	60,85 (33,15; 82,71)	44,99 (17,93; 70,01)
Количество болюсов	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 3,00)
Количество вертикальных стоек	15,00 (5,00; 16,00)	12,50 (10,00; 22,00)	11,50 (8,00; 16,00)	13,50 (10,00; 18,00)	10,50 (7,00; 15,00)	8,50 (5,00; 12,00)	5,00* (2,00; 8,00)	8,00 <sup>#</sup> (6,00; 17,00)

Примечание: \* $p \leq 0,05$  – сравнение с группой «потомство-контроль» соответствующего возраста;  $\#p \leq 0,05$  – сравнение с группой «потомство-стресс» соответствующего возраста.

Таблица 2 – Влияние ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне действия стрессоров, на характер изменения поведенческой активности их потомства-самцов в тесте «открытое поле»

Показатели	Группы крыс							
	1-месячное потомство				3-месячное потомство			
	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=9)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=9)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)
Продолжительность пребывания в периферической зоне, %	97,78 (96,39; 99,42)	97,58 (96,30; 99,77)	98,16 (93,57; 99,94)	96,13 *, # (94,59; 97,67)	94,24 (89,94; 98,70)	98,34 (93,92; 99,29)	99,52* (98,35; 100,00)	94,12# (88,22; 95,96)
Продолжительность пребывания в центральной зоне, %	2,22 (0,58; 3,61)	2,42 (0,23; 3,70)	1,46 (0,06; 6,43)	3,88 *, # (2,33; 5,41)	5,77 (1,30; 10,06)	1,66 (0,71; 4,19)	0,48* (0,00; 1,65)	5,89# (4,04; 11,78)
Дистанция в периферической зоне, %	94,81 (90,83; 99,06)	96,41 (87,47; 98,66)	96,61 (86,64; 99,65)	94,17 (88,93; 96,11)	82,79 (65,99; 92,54)	91,95 (83,53; 95,11)	98,24* (76,30; 100,00)	88,57# (79,54; 93,99)
Дистанция в центральной зоне, %	5,19 (0,94; 9,17)	3,59 (1,34; 12,53)	2,49 (0,35; 13,36)	5,84 (3,89; 11,07)	17,21 (7,46; 34,01)	6,43 (4,89; 10,53)	1,76* (0,00; 23,70)	11,44# (6,01; 20,46)
Длительность замирания в периферической зоне, %	39,53 (21,68; 57,55)	43,02 (24,60; 57,81)	60,19* (37,62; 64,99)	51,79 (42,93; 75,33)	40,12 (16,67; 74,06)	68,25 (35,49; 80,73)	74,26* (61,65; 93,03)	46,21# (19,10; 77,51)
Длительность замирания в центральной зоне, %	0,00 (0,00; 1,33)	0,00 (0,00; 1,09)	0,07 (0,00; 1,39)	0,69 (0,00; 1,83)	0,04 (0,00; 2,01)	0,26 (0,00; 1,27)	0,00 (0,00; 0,61)	0,83 (0,00; 6,33)
Общая длительность замирания, %	39,53 (21,68; 58,18)	43,02 (37,03; 58,90)	60,35* (37,66; 68,05)	52,77 (43,01; 76,31)	41,12 (16,67; 77,69)	69,52 (51,45; 88,26)	74,31* (61,65; 93,91)	46,31# (19,10; 81,17)
Количество болюсов	0,00 (0,00; 4,00)	0,00 (0,00; 3,00)	1,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 5,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,50 (0,00; 3,00)	1,50 (0,00; 6,00)
Количество вертикальных стоек	12,00 (9,00; 13,00)	12,00 (11,00; 14,00)	12,00 (8,00; 13,00)	14,50 (9,00; 18,00)	7,00 (3,00; 10,00)	4,00 (2,00; 10,00)	6,00 (4,00; 8,00)	5,50 (3,00; 10,00)

Примечание: \* $p \leq 0,05$  – сравнение с группой «потомство-контроль» соответствующего возраста; # $p \leq 0,05$  – сравнение с группой «потомство-стресс» соответствующего возраста.

показателями, полученными у самок этого же возраста, родившихся у крыс группы «стресс». Сходный характер изменения показателей, характеризующих поведение пренатально стрессированных крыс в условиях введения их матерям ресвератрола во время беременности, выявлялся и у 3-месячных самок. Под действием ресвератрола изменялось соотношение продолжительности пребывания пренатально стрессированных самок в центральной и периферической зонах поля, а также дистанция перемещения в этих зонах: в периферической зоне продолжительность пребывания снизилась на 3,9%; дистанция перемещения – на 9,4%; статистически значимо увеличились продолжительность пребывания в центральной зоне поля, дистанция перемещения в ней и продолжительность замирания крыс в этой зоне поля; количество вертикальных стоек под влиянием ресвератрола увеличилось в 1,6 раза (сравнение с соответствующими показателями группы «потомство-самки-стресс», табл. 1). Следовательно, в условиях применения ресвератрола самки, перенесшие пренатальный стресс, становились менее тревожными и более активными, причем такие эффекты оказались достаточно стойкими и сохранились у них вплоть до 3-месячного возраста.

У 1-месячных самцов, перенесших пренатальный стресс, увеличивались длительность замирания в периферической зоне поля и общая длительность замирания на 52,3 и 52,7%, соответственно, по сравнению с такими показателями группы «потомство-контроль-самцы» аналогичного возраста (табл. 2). В 3-месячном возрасте у пренатально стрессированных самцов увеличивались процентные соотношения длительности пребывания в периферической зоне поля и дистанция перемещения в ней на 5,6 и 18,7%, соответственно; напротив, уменьшались процентные соотношения времени пребывания таких крыс в центральной зоне поля и дистанция перемещения в ней в 12,0 и 9,8 раза, соответственно; увеличивалась длительность замирания в периферической зоне поля и общая длительность замирания в 1,9 и 1,8 раза, соответственно (сравнение с показателями группы «потомство-контроль-самцы»). Следовательно, пренатально стрессированные самцы оказались менее активными и характеризовались большим уровнем тревожности.

Под влиянием ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне моделирования у них хронического стресса, нарушения поведения

их потомства-самцов были выражены в гораздо меньшей степени. Так, в 1-месячном возрасте в группе самцов «потомство «стресс+ресвератрол» статистически значимо сокращалась продолжительность пребывания крыс в периферической зоне поля, при этом пренатально стрессированные самцы начинали активно выходить в центральную зону поля. Процентное соотношение времени их пребывания в центральной зоне поля в 2,7 раза превысило показатель, полученный у пренатально стрессированных самцов, матери которых не получали ресвератрол во время беременности. Более того, этот показатель превысил таковой, обнаруженный в группе «1-месячное потомство-контроль», на 74,8%. К 3-месячному возрасту «следы» воздействия ресвератрола не исчезали. Под его влиянием у крыс-самцов, матери которых подвергались стрессу во время беременности, уменьшались процентные соотношения продолжительности пребывания в периферической зоне поля и дистанции перемещения на 5,4 и 9,8%, соответственно, при уменьшении длительности замирания в этой зоне и общей длительности замирания в 1,6 раза (сравнение с показателями группы «3-месячное потомство-стресс-самцы»); продолжительность пребывания крыс в центральной зоне поля и дистанция перемещения в ней, наоборот, возрастали в 12,3 и 6,5 раз, соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что введение ресвератрола беременным крысам, подвергавшимся хроническому стрессу во время беременности, предупреждает появление у их половозрелого потомства-самцов повышенного уровня тревожности и повышает активность такого потомства.

Имеются многочисленные экспериментальные данные, подтверждающие способность ресвератрола изменять поведение экспериментальных животных. Так, при однократном внутрибрюшинном введении самцам крыс линии Вистар транс-ресвератрола в дозе 10 или 20 мг/кг за 30 мин. до выполнения теста принудительного плавания в тесте было выявлено статистически значимое уменьшение времени иммобилизации крыс при их сохраненной двигательной активности [10], что свидетельствует об антидепрессантном действии ресвератрола. Сходное действие ресвератрола было также показано у крыс-самцов линии Вистар, которых подвергали «хроническому непредсказуемому стрессу» в течение 4 недель, хотя при этом использовались более высокие дозы ресвератрола – 80 мг/

кг/внутрибрюшинно в течение всего времени моделирования стресса. Ресвератрол уменьшал выраженность постстрессорных нарушений, изменяя степень предпочтения крысами сахарозы, снижая время иммобилизации крыс и увеличивая их двигательную активность; кроме того, под его влиянием снижалась интенсивность перекисного окисления липидов и увеличивалась активность супероксиддисмутазы. Помимо этого, в гиппокампе самцов, перенесших стресс, ресвератрол увеличивал сниженную степень фосфорилирования протеинкиназы Akt и увеличивал экспрессию mTOR [11], являющейся «сенсором» нутритивного статуса клеток и вовлеченной в регуляцию многочисленных нейрональных сигнальных путей, нарушение которых является важным патогенетическим механизмом целого ряда психоэмоциональных и неврологических расстройств. На этой же модели «хронического непредсказуемого стресса» было показано, что 35-дневное внутрибрюшинное введение ресвератрола в дозе 20 мг/кг способствовало улучшению сниженных после стресса параметров, характеризующих пространственное обучение крыс; кроме того, ресвератрол способствовал снижению повышенных концентраций провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-1 [12]. Антиапоптотическое действие ресвератрола при хроническом иммобилизационном стрессе было также показано группой Wang X. и соавт. Эти исследователи обнаружили, что внутрибрюшинное введение ресвератрола крысам в дозе 80 мг/кг в течение 3 недель способствует увеличению экспрессии в нейронах гиппокампа BDNF, сниженной после иммобилизационного стресса, а также способствует увеличению содержания в этих нейронах мРНК белка Bcl-2, относящегося к группе антиапоптотических белков семейства Bcl [13]. Ресвератрол также снижал выраженность реактивного ответа астроглии на повреждение нейронов в области зубчатой извилины гиппокампа и уменьшал снижение содержания основного белка миелина в левом полушарии, уменьшал выраженность образования АФК в суспензии клеток мозга экспериментальных животных и предотвращал развитие дисфункции митохондрий этих клеток. На организменном уровне ресвератрол снижал выраженность тревожности и неophobia 90-дневных крыс с экспериментальной ишемией/реперфузией мозга, что выявлялось в тестах «открытое поле» и при использовании лабиринта в виде «пластины с отверстиями», а также восста-

навливал рабочую память экспериментальных животных [14]. Таким образом, доказана способность ресвератрола корректировать психоневрологические расстройства. Однако особенностью нашего эксперимента было изучение «следов» действия ресвератрола у потомства, матери которых получали этот полифенол во время беременности в относительно низких дозах. Полученные нами данные о способности ресвератрола предупреждать негативные эффекты пренатального стресса на поведение их потомства в тесте «открытое поле» в 1-месячном и 3-месячном возрасте свидетельствуют, по-видимому, о его эпигенетическом действии [15] и способности восстанавливать нарушенный дисбаланс между возбуждающими и тормозными процессами в нейронах центральной нервной системы, а также восстанавливать процессы синаптической пластичности в развивающемся мозге пренатально стрессированных крыс.

Введение ресвератрола беременным крысам контрольной группы не привело к статистически значимому изменению продолжительности пребывания их потомства-самок на вращающемся валике ротарода. Продолжительность пребывания на вращающемся валике ротарода 1-месячных самок, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности, была в 4,8 раза ниже, чем у самок аналогичного возраста, родившихся у контрольных крыс (табл. 3), причем эти различия исчезали к 3-месячному возрасту. Введение ресвератрола беременным крысам на фоне хронического стресса способствовало тому, что время пребывания их 1-месячного потомства-самок на вращающемся валике ротарода возрастало в 3,3 раза и не отличалось от такого показателя, обнаруженного у потомства-самок контрольных крыс.

У самцов, перенесших пренатальный стресс, напротив, уменьшение продолжительности пребывания на вращающемся валике ротарода в 4 раза было зарегистрировано лишь в 3-месячном возрасте (сравнение с показателем группы «потомство-самцы-контроль»). Время пребывания 3-месячных самцов группы «потомство-стресс+ресвератрол» на вращающемся валике ротарода возрастало в 6,3 раза, по сравнению с аналогичным показателем, зарегистрированным в группе пренатально стрессированных 3-месячных самцов, матери которых не получали ресвератрол во время беременности. Следовательно, введение ресвератрола в организм беременных

Таблица 3 – Время пребывания (сек.) потомства крыс, перенесших стресс в пренатальном периоде, на вращающемся валике ротарода в возрасте 1 и 3 месяцев

Пол живот- ных	Группы крыс							
	1-месячное потомство				3-месячное потомство			
	Потомство «Конт- роль»	Потомство «Контроль+ ресверат- рол»	Потомство «Стресс»	Потомство «Стресс+ ресверат- рол»	Потомство «Конт- роль»	Потомство «Контроль+ ресверат- рол»	Потомство «Стресс»	Потомство «Стресс+ ресверат- рол»
самки	14,50 (4,00; 20,00) (n=10)	18,50 (10,00; 21,00) (n=8)	3,00 * (1,00; 11,00) (n=10)	10,00 # (6,00; 15,00) (n=10)	7,50 (0,00; 14,00) (n=10)	16,00 (7,00; 26,00) (n=8)	6,50 (1,00; 18,00) (n=10)	8,00 (1,00; 19,00) (n=10)
самцы	9,00 (4,00; 16,00) (n=10)	13,00 (1,00; 31,00) (n=9)	4,00 (0,00; 15,00) (n=10)	6,50 (4,00; 13,00) (n=10)	6,00 (3,00; 16,00) (n=10)	14,00 (0,00; 27,00) (n=9)	1,50 * (0,00; 4,00) (n=10)	9,50 # (1,00; 16,00) (n=10)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – сравнение с группой «потомство-контроль» соответствующего возраста; #  $p < 0,05$  – сравнение с группой «потомство-стресс» соответствующего возраста.

Таблица 4 – Продолжительность неподвижного контакта хвоста крыс-самок, перенесших пренатальный стресс, с источником теплового излучения различной интенсивности, вызывающего дискомфорт, сек.

Фокус тепло- вого излу- чения	Группы крыс							
	1-месячное потомство				3-месячное потомство			
	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресверат- рол» (n=8)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресверат- рол» (n=10)	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресверат- рол» (n=8)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресверат- рол» (n=10)
Фокус 30	11,91 (7,82; 14,03)	11,21 (8,75; 12,67)	6,18 * (4,91; 9,69)	10,07 # (9,10; 10,89)	10,17 (8,05; 12,27)	10,51 (5,95; 18,89)	9,37 (8,12; 10,47)	9,55 (7,62; 11,75)
Фокус 60	3,45 (2,93; 7,82)	3,99 (2,90; 5,07)	2,76 * (1,89; 3,35)	3,79 # (2,61; 4,68)	4,49 (3,77; 4,98)	6,10 (3,78; 8,17)	3,02 * (2,49; 3,28)	5,98* # (4,95; 7,90)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – сравнение с группой «потомство-контроль» соответствующего возраста; #  $p < 0,05$  – сравнение с группой «потомство-стресс» соответствующего возраста.

крыс на фоне хронического стресса предупреждало снижение физической выносливости и нарушение моторно-координационных функций их потомства.

Время неподвижного контакта хвоста с источником как низкоинтенсивного, так и высокоинтенсивного теплового излучения, вызывающего дискомфорт, у 1-месячных самок, перенесших пренатальный стресс, было снижено на 48,1 и 20%, соответственно, по сравнению с таковым, зарегистрированным у 1-месячных самок-потомства контрольных крыс (табл. 4). В 3-месячном возрасте у пренатально стрессированных самок

уменьшалась продолжительность неподвижного контакта хвоста только с источником высокоинтенсивного излучения на 32,7%, по сравнению с продолжительностью такого контакта у контрольного потомства-самок аналогичного возраста. Под влиянием ресвератрола продолжительность неподвижного контакта хвоста у пренатально стрессированных самок статистически значимо возрастала в 1-месячном возрасте – на 62,9 и 37,3% при низкоинтенсивном и высокоинтенсивном тепловом излучении, соответственно, а в 3-месячном возрасте – в 1,9 раза при высокоинтенсивном тепловом излучении (сравнение со



временем неподвижного контакта хвоста крыс с источником вызывающего дискомфорт теплового излучения у самок группы «потомство-стресс»).

У 1-месячных самцов, перенесших пренатальный стресс, время неподвижного контакта хвоста с источником низкоинтенсивного и высокоинтенсивного теплового излучения также было снижено на 24,8 и 42,1%, соответственно, по сравнению с временем, зарегистрированным у 1-месячных самцов, родившихся у контрольных крыс (табл. 5). В 3-месячном возрасте у самцов группы «потомство-стресс» эти показатели также были значительно (в 1,4 и 1,8 раза) меньше при действии дискомфортного низкоинтенсивного и высокоинтенсивного теплового излучения, соответственно. Введение ресвератрола в организм беременных крыс на фоне моделирования у них стресса приводило к тому, что время неподвижного контакта хвоста с источником теплового излучения значительно возрастало и статистически значимо не отличалось от контрольных показателей.

Таким образом, уменьшение времени, в течение которого потомство крыс, подвергавшихся хроническому непредсказуемому стрессу во время беременности, не реагировало на действие дискомфортного для них теплового излучения, свидетельствует о повышении их чувствительности к действию эпикритической боли. Эти результаты косвенно указывают на возможные морфологические и функциональные изменения структур, вовлеченных в передачу болевых импульсов от поверхностных рецепторов кожи.

Нами выявлена способность ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне моделирования у них хронического стресса, снижать повышенную болевую чувствительность у их потомства. Это согласуется с результатами исследований, свидетельствующих о способности ресвератрола повышать порог чувствительности к висцеральной боли и тепловому излучению, вызывающему дискомфорт [16]. Вообще же, ресвератрол способен изменять активность практически всех компонентов ноцицептивной системы [17]. Таким образом, полифенол ресвератрол может быть использован для предотвращения нарушений поведения, обусловленных пренатальным стрессом.

### Заключение

Результаты исследования, выполненного нами, позволяют сделать следующие выводы:

1. Ресвератрол, вводимый беременным крысам, подвергавшимся хроническому стрессу, предупреждает нарушения поведения их потомства, что характеризуется повышением активности и снижением тревожности у пренатально стрессированных животных, выявляемых в тесте «открытое поле» в 1-месячном и 3-месячном возрасте.

2. Введение ресвератрола беременным крысам на фоне хронического стресса способствует снижению повышенной чувствительности к болевым стимулам у их потомства.

Таблица 5 – Продолжительность неподвижного контакта хвоста крыс-самцов, перенесших пренатальный стресс, с источником теплового излучения различной интенсивности, вызывающего дискомфорт, сек.

Фокус теплового излучения	Группы крыс							
	1-месячное потомство				3-месячное потомство			
	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=9)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=9)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)
Фокус 30	12,33 (8,70; 13,90)	10,41 (8,62; 14,60)	9,27 * (6,29; 10,91)	10,68 (8,39; 14,19)	10,81 (9,75; 11,28)	11,66 (8,68; 20,00)	7,95 * (5,75; 11,08)	10,26# (9,55; 10,82)
Фокус 60	3,78 (2,73; 5,81)	3,71 (2,40; 6,13)	2,19 * (1,80; 2,71)	4,25# (2,54; 4,66)	5,56 (4,58; 7,15)	5,05 (3,85; 8,65)	3,17 * (2,14; 4,03)	5,17# (4,85; 6,48)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – сравнение с группой «потомство-контроль» соответствующего возраста; #  $p < 0,05$  – сравнение с группой «потомство-стресс» соответствующего возраста.

*Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь 2.29 на 2016-2017 гг. «Оценить отдаленные последствия пренатального стресса на тонус коронарных сосудов и обоснование способов предупреждения выявленных нарушений».*

## Литература

1. Хронический непредсказуемый стресс у беременных крыс и здоровье их потомства / Л. Е. Беляева [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 7. – С. 852–863.
2. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries / S. Skrovankova [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2015 Oct. – Vol. 16, N 10. – P. 24673–24706.
3. Dohadwala, M. M. Grapes and cardiovascular disease / M. M. Dohadwala, J. A. Vita // J. Nutr. – 2009 Sep. – Vol. 139, N 9. – P. 1788S–1793S.
4. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans / J. Gambini [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2015. – Vol. 2015. – P. 837042.
5. Xia, N. Resveratrol and endothelial nitric oxide / N. Xia, U. Förstermann, H. Li // Molecules. – 2014 Oct. – Vol. 19, N 10. – P. 16102–16121.
6. Metabolic stress induces cognitive disturbances and inflammation in aged mice: protective role of resveratrol / V. Palomera-Avalos [et al.] // Rejuvenation Res. – 2017 Jun. – Vol. 20, N 3. – P. 202–217.
7. Brain-derived neurotrophic factor epigenetic modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice / E. Dong [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2015 Mar. – Vol. 77, N 6. – P. 589–596.
8. Louey, S. The prenatal environment and later cardiovascular

- disease / S. Louey, K. L. Thornburg // Early Hum. Dev. – 2005 Sep. – Vol. 81, N 9. – P. 745–751.
9. The impact of aqueous solubility and dose on the pharmacokinetic profiles of resveratrol / S. Das [et al.] // Pharm. Res. – 2008 Nov. – Vol. 25, N 11. – P. 2593–2600.
10. The effects of resveratrol on rat behaviour in the forced swim test / J. Samardzic [et al.] // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2013 Sep-Oct. – Vol. 141, N 9/10. – P. 582–585.
11. Resveratrol exerts antidepressant properties in the chronic unpredictable mild stress model through the regulation of oxidative stress and mTOR pathway in the rat hippocampus and prefrontal cortex / S. Liu [et al.] // Behav. Brain Res. – 2016 Apr. – Vol. 302. – P. 191–199.
12. Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress / Y. Yazir [et al.] // Physiol. Behav. – 2015 Jan. – Vol. 138. – P. 297–304.
13. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats / X. Wang [et al.] // Brain Res. Bull. – 2016 Jul. – Vol. 125. – P. 134–143.
14. Pretreatment with resveratrol prevents neuronal injury and cognitive deficits induced by perinatal hypoxia-ischemia in rats / O. Arteaga [et al.] // PLOS One. – 2015 Nov. – Vol. 10, N 11. – P. e0142424.
15. Trans-resveratrol enriched maternal diet protects the immature hippocampus from perinatal asphyxia in rats / S. Isac [et al.] // Neurosci. Lett. – 2017 Jul. – Vol. 653. – P. 308–313.
16. Analgesic and anti-inflammatory activities of resveratrol through classic models in mice and rats / G. Wang [et al.] // Evid. Based Complement Alternat. Med. – 2017. – Vol. 2017. – P. 5197567.
17. Modulatory mechanism of nociceptive neuronal activity by dietary constituent resveratrol / M. Takeda [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016 Oct. – Vol. 17, N 10.

Поступила 21.06.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

## References

1. Belyaeva LE, Fedchenko AN, Lazuko SS, Ligetskaya IV. Chronic unpredictable stress at pregnant rats and health of their posterity. Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova. 2016;102(7):852-63. (In Russ.)
2. Skrovankova S, Sumczynski D, Mlcek J, Jurikova T, Sochor J. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries. Int J Mol Sci. 2015 Oct;16(10):24673-706. doi: 10.3390/ijms161024673.
3. Dohadwala MM, Vita JA. Grapes and cardiovascular disease. J Nutr. 2009 Sep;139(9):1788S-93S. doi: 10.3945/jn.109.107474.
4. Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:837042. doi: 10.1155/2015/837042.
5. Xia N, Förstermann U, Li H. Resveratrol and endothelial nitric oxide. Molecules. 2014 Oct;19(10):16102-21. doi:

- 10.3390/molecules191016102.
6. Palomera-Ávalos V, Griñán-Ferré C, Izquierdo V, Camins A, Sanfeliu C, Pallàs M. Metabolic stress induces cognitive disturbances and inflammation in aged mice: protective role of resveratrol. Rejuvenation Res. 2017 Jun;20(3):202-217. doi: 10.1089/rej.2016.1885.
7. Dong E, Dzitoyeva SG, Matrisciano F, Tueting P, Grayson DR, Guidotti A. Brain-derived neurotrophic factor epigenetic modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. Biol Psychiatry. 2015 Mar;77(6):589-96. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.012.
8. Louey S, Thornburg KL. The prenatal environment and later cardiovascular disease. Early Hum Dev. 2005 Sep;81(9):745-51.
9. Das S, Lin HS, Ho PC, Ng KY. The impact of aqueous solubility and dose on the pharmacokinetic profiles of resveratrol. Pharm Res. 2008 Nov;25(11):2593-600. doi: 10.1007/s11095-008-9677-1.
10. Samardzic J, Jadzić D, Radovanović M, Jancić J, Obradović DI, Gojković-Bukarica L, et al. The effects of resveratrol on

- rat behaviour in the forced swim test. *Sap Arh Celok Lek.* 2013 Sep-Oct;141(9-10):582-5.
11. Liu S, Li T, Liu H, Wang X, Bo S, Xie Y, Bai X, et al. Resveratrol exerts antidepressant properties in the chronic unpredictable mild stress model through the regulation of oxidative stress and mTOR pathway in the rat hippocampus and prefrontal cortex. *Behav Brain Res.* 2016 Apr;302:191-9. doi: 10.1016/j.bbr.2016.01.037.
  12. Yazir Y, Utkan T, Gacar N, Aricioglu F. Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Physiol Behav.* 2015 Jan;138:297-304. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.010.
  13. Wang X, Xie Y, Zhang T, Bo S, Bai X, Liu H, et al. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats. *Brain Res Bull.* 2016 Jul;125:134-43. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.06.014.
  14. Arteaga O, Revuelta M, Urigüen L, Álvarez A, Montalvo H, Hilario E. Pretreatment with resveratrol prevents neuronal injury and cognitive deficits induced by perinatal hypoxia-ischemia in rats. *PLoS One.* 2015 Nov;10(11):e0142424. doi: 10.1371/journal.pone.0142424.
  15. Isac S, Panaitescu AM, Spataru A, Iesanu M, Totan A, Udriste A, et al. Trans-resveratrol enriched maternal diet protects the immature hippocampus from perinatal asphyxia in rats. *Neurosci Lett.* 2017 Jul;653:308-313. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.003.
  16. Wang G, Hu Z, Song X, Cui Q, Fu Q, Jia R, et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of resveratrol through classic models in mice and rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:5197567. doi: 10.1155/2017/5197567.
  17. Takeda M, Takehana S, Sekiguchi K, Kubota Y, Shimazu Y. Modulatory mechanism of nociceptive neuronal activity by dietary constituent resveratrol. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct;17(10). doi:10.3390/ijms17101702

Submitted 21.06.2017

Accepted 04.08.2017

#### Сведения об авторах:

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Федченко А.Н. – м.м.н., преподаватель кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Лазуко С.С. – к.б.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Лигецкая И.В. – м.б.н., ассистент кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Шемет Ю.Н. – студент 4-го курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

#### Information about authors:

*Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Fedchenko A.N. – Master of Medical Sciences, teacher of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Lazuko S.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Ligetskaya I.V. – Master of Biological Sciences, teacher of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Shemet Y.N. – the fourth-year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической физиологии. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Lyudmila E. Belyaeva.